

**FACULTAD DE CIENCIAS**  
**GRADO EN BIOLOGÍA**  
**TRABAJO DE FIN DE GRADO**  
**CURSO ACADÉMICO [2019-2020]**

TÍTULO:

**ANÁLISIS BIBLIOGRÁFICO PARA LA CORRELACIÓN DEL EJE INTESTINO-CEREBRO CON  
LA PRODUCCIÓN DE ENFERMEDADES PSIQUIÁTRICAS**

AUTOR:

**ADOLFO CEBRIÁN LOZANO**

## **Resumen**

Las enfermedades psiquiátricas son un grave problema sanitario en nuestros días. Uno de los factores que intervienen en este tipo de patologías es la microbiota intestinal. La flora intestinal varía durante la vida de una persona, desde el nacimiento hasta la vejez, pero es importante tener una microbiota variada y diversa; existiendo diferencias entre individuos, aunque siguen un patrón común. Diferentes vías relacionan la microbiota con el sistema nervioso central, mediante el conocido como eje intestino-cerebro; estableciéndose una comunicación neuronal, endocrina e inmunológica. La disrupción de la microbiota intestinal puede afectar a estos mecanismos, produciendo patologías psiquiátricas.

En este trabajo se realiza una evaluación de la calidad de la evidencia proporcionada por la bibliografía existente, en concreto sobre los temas de depresión, enfermedad inflamatoria intestinal y pediatría, relacionados con el eje intestino-cerebro. Para ello se realizó una revisión bibliográfica con unos procedimientos de búsqueda, establecidos previamente, y se realizó una selección de artículos, de acuerdo a unos criterios de inclusión y exclusión determinados. Mediante una metodología basada en las diferentes guías de lectura crítica existentes, como las fichas de lectura crítica FLC 3.0, se calificó cada artículo evaluado con un nivel de calidad alto, medio o bajo. Los artículos seleccionados tienen, en su conjunto, un nivel de calidad de la evidencia medio-alta, lo que indica que la información puede ser utilizada para documentar estudios posteriores. La bibliografía consultada para nuestro trabajo presenta estudios que identifican nuevas dianas terapéuticas o el desarrollo de nuevos fármacos. En base al mayor conocimiento de las vías implicadas en el eje intestino-cerebro, destacan el uso de prebióticos y probióticos para tratar patologías psiquiátricas necesitando, aún, realizar más estudios sobre su uso.

## **Palabras clave**

Eje intestino-cerebro; disbiosis; microbiota intestinal, enfermedades psiquiátricas

## **Abstract**

Psychiatric illnesses are a serious health problem nowadays. One of the factors which intervene in this type of diseases is gut microbiota. The intestinal flora varies during the lifetime of a person, from birth to old age, but it is important to have a varied and diverse microbiota; differences between individuals exist, but there is a common pattern. Different tracts relate the microbiota with the central nervous system through the so called gut-brain axis; which forms a tract of neural, endocrine and immune communication. The disruption of gut microbiota may affect such mechanisms, producing psychiatric illnesses.

This work evaluate the quality of the evidence provided by the existing bibliography, concretely about topics of depression, inflammatory bowel diseases and paediatrics; related to the gut-brain axis. For that purpose, a bibliographical research was carried out using a number of research procedures established beforehand and there was a selection of articles from those found during the research, according to some inclusion and exclusion criteria. Using a methodology based on different critical reading guides as FLC 3.0, each evaluated article was rated with a high, medium or low level of quality. The selected articles have a medium-high level of evidence quality, which shows this information can be used for later studies. Some of the bibliography used in this work present studies that identify new therapeutic targets or develop new drugs. Based on a wider knowledge of the tracts involved in the gut-brain axis, the use of prebiotics and probiotics stand out for treating psychiatric pathologies, but further investigation is needed.

## **Key words**

Gut-brain axis, dysbiosis, gut microbiota, psychiatric illnesses

# Índice

1.	Introducción .....	6
1.1	Composición de la microbiota.....	6
1.2	Vías de comunicación del eje intestino-cerebro .....	7
1.2.1	Metabolitos generados por la microbiota.....	8
1.2.2	Nervio vago.....	10
1.2.3	Sistema inmunitario .....	11
1.3	Enfermedades psiquiátricas .....	12
2.	Objetivos.....	13
3.	Antecedentes.....	13
4.	Métodos .....	14
5.	Cronograma .....	17
6.	Resultados .....	18
6.1	Depresión. ....	19
6.2	Enfermedad inflamatoria intestinal. ....	20
6.3	Pediatría y desarrollo. ....	22
7.	Discusión.....	24
8.	Conclusiones.....	25
9.	Conclusions.....	25
10.	Bibliografía.....	26

Anexo 1. Cuaderno de recogida de datos de artículos sobre depresión.....	33
Anexo 2. Cuaderno de recogida de datos de artículos sobre enfermedad inflamatoria intestinal.....	42
Anexo 3. Cuaderno de recogida de datos de artículos sobre pediatría y desarrollo.....	54

## 1. Introducción

Las enfermedades psiquiátricas son un grave problema de salud, con un alto porcentaje de prevalencia, constituyendo entre un 7,3% y un 10,4% de la carga mundial de morbilidad, medida esta como los años de vida ajustados en función de la discapacidad (Patel et al, 2015). Estas cifras ponen de manifiesto la relevancia de estudiar los mecanismos fisiológicos asociados a estas patologías y actuar sobre ellos con nuevos tratamientos.

El eje intestino-cerebro surge como uno de los principales mecanismos reguladores de estas enfermedades (Mayer et al, 2014). Esta comunicación bidireccional entre el cerebro y el intestino se regula mediante procesos neuronales, endocrinos e inmunológicos; sobre los cuales hay destacar la influencia de la microbiota intestinal (Grenham et al, 2011). Esta microbiota comprende todos los microorganismos presentes en el intestino de un ser humano. El número de microorganismos puede alcanzar cifras en torno a diez trillones; predominantemente bacterias, pero también virus y bacteriófagos; incluyendo también su genoma (Lloyd-Price et al, 2016). Entre estos microorganismos presentes en el lumen intestinal destacan en porcentaje de abundancia los pertenecientes a los filos *Firmicutes* (entre los que encontramos géneros como *Lactobacillus*, *Clostridium* y *Enterococcus*) y *Bacteroidetes* (destacando el género *Bacteroides*) (Dethlefsen et al, 2007). A su vez encontramos, pero en menor número otros filos como *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Fusobacteria* y *Verrucomicrobia* (Eckburg et al, 2005). Cabe destacar que las proporciones varían entre todos los individuos, por lo que cada persona tiene su propio enterotipo aunque todos se pueden englobar en tres enterotipos definidos por los géneros *Bacteroides*, *Prevotella* o *Ruminococcus*.

### 1.1 Composición de la microbiota

La composición de la microbiota varía a lo largo de la vida de una persona. El tracto digestivo de los recién nacidos es rápidamente colonizado por microorganismos provenientes principalmente de la madre y su composición varía en función del tipo de alimentación del recién nacido (leche materna o leche de fórmula). Los primeros microorganismos en colonizar el tracto gastrointestinal son anaerobios facultativos como los géneros *Enterobacteria*, *Staphylococcus* y *Streptococcus*; pero con el transcurso del tiempo el oxígeno disponible en el intestino disminuye y los microorganismos más abundantes pasan a ser pertenecientes a los géneros *Bifidobacterium* y *Bacteroides* (Quercia et al, 2014). Cuando se introduce la dieta externa esta composición vuelve a cambiar hasta que a los 2 o 3 años de edad se establece la microbiota

adulta, compuesta principalmente, como se ha citado antes, por los filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes*. Esta etapa es de vital importancia para el establecimiento de una correcta microbiota intestinal, ya que factores externos como el uso de antibióticos, el estrés o una dieta pobre puede conducir a dolencias a posteriori debido a desregulaciones en esta microbiota intestinal (Koenig et al, 2011).

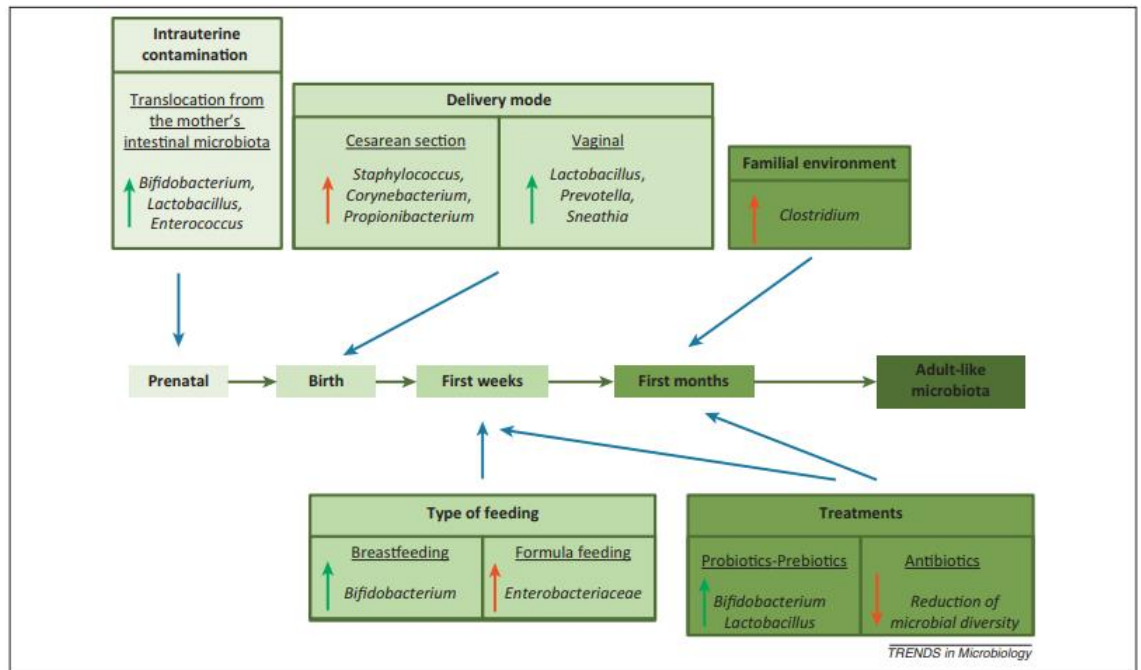


Figura 1. Diferentes factores que determinan la predominancia de distintos filos de microorganismos desde un estado prenatal hasta la adquisición de la microbiota adulta (Matamoros et al, 2013).

Estos microorganismos realizan funciones beneficiosas para su hospedador, entre ellas la digestión de ciertos compuestos que nuestro sistema digestivo es incapaz de procesar y la resistencia a colonizaciones por otros microorganismos patógenos (Round et al, 2010). Sin embargo, la capacidad de generar ratones libres de microorganismos intestinales, llamados ratones germ-free, ha permitido comprobar que la ausencia de microbiota afecta al correcto funcionamiento de diversos procesos neuronales e inmunológicos, estableciendo una relación entre el sistema nervioso, el sistema inmune y la microbiota intestinal (O'Hara y Shanahan, 2006).

## 1.2 Vías de comunicación del eje intestino-cerebro

El eje intestino-cerebro presenta una compleja red de comunicación entre las bacterias del intestino y las neuronas del SNC. En ella tienen importancia los metabolitos producidos por las

bacterias de la microbiota, nervios aferentes y eferentes como el X par craneal o vago y el sistema inmunitario.

### **1.2.1 Metabolitos generados por la microbiota**

Los microorganismos presentes en el intestino generan una gran cantidad de metabolitos como ácidos grasos de cadena corta, triptófano o diversos neurotransmisores; que son esenciales para el correcto funcionamiento del organismo, funcionando como mediadores en el eje intestino cerebro, y cuya desregulación produce desequilibrios que desembocan en la aparición de enfermedades.

#### **1.2.1.1 Ácidos grasos**

Estos microorganismos producen ácidos grasos de cadena corta al metabolizar la fibra, los cuales tienen un efecto antiinflamatorio. Géneros como *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y *Enterobacter* producen acetato, butirato, isobutirato, hexonato y propionato; que tienen un impacto positivo en la normalidad de la permeabilidad intestinal, el buen funcionamiento del sistema inmune y el mantenimiento de niveles de pH bajos en el colon. (Nicholson et al, 2012). Los ácidos grasos de cadena corta procedentes de la microbiota a su vez tienen un papel enteroendocrino, ya que estos interaccionan con el receptor Gpr41, lo que estimula la liberación de neuropéptidos como el péptido Y (PPY) o el glucagon-like peptide (GLP-1) (Samuel et al, 2008). Estos neuropéptidos regulan la homeostasis energética mediante la activación de las vías del sistema nervioso entérico y de la vía vagal aferente (Kuwahara, 2014). Por lo tanto, la capacidad de producción de ácidos grasos de cadena corta derivados de la digestión bacteriana son uno de los posibles mecanismos por los que la microbiota intestinal puede regular el sistema nervioso central.

#### **1.2.1.2 Triptófano**

Otra de las moléculas producidas por la microbiota intestinal es el triptófano. Las bacterias y plantas tienen la capacidad de producir triptófano, con un alto coste energético; sin embargo, esta función se perdió en el proceso evolutivo, y los mamíferos no pueden realizarla, teniendo que adquirirlo mediante la dieta (Priya et al, 2014). Dependiendo de si se conserva o se rompe el grupo indol característico del triptófano, se generarán diferentes moléculas; serotonina cuando se conserva, y kinurenina cuando este se rompe (Palego et al, 2016). La mayoría de la



serotonina producida por el cuerpo se genera en el intestino por las células enterocromafines (Gershon y Tack, 2007), y tiene diferentes funciones autónomas como la regulación de la secreción, absorción y motilidad intestinal; así como funciones de intercambio de información mediante el nervio vago y el comienzo de movimientos peristálticos. (Chial et al, 2003). Por otra parte, cabe destacar la importancia de la vía de la kinurenina, en la que el triptófano es transformado en kinurenina mediante las enzimas indolamina-2,3-dioxigenasa (presente en todas las células) y triptófano-2,3-dioxigenasa (presente en el hígado) (Clarke et al, 2012). La primera se estimula mediante citocinas inflamatorias, y la segunda por glucocorticoides. Posteriormente la kinurenina puede ser degradada a ácido kinurénico, con propiedades neuroprotectoras y antiinflamatorias; y el ácido quinolínico, que presenta excitotoxicidad (Evrensel et al, 2020). La desregulación de este sistema, por lo tanto, tiene efectos tanto neuronales como intestinales.

#### **1.2.1.3 Neurotransmisores**

Las bacterias intestinales también son capaces de producir distintos neurotransmisores, como, por ejemplo; serotonina, GABA y BDNF.

La serotonina es un neurotransmisor monoamina implicado en muchas funciones cerebrales y modula muchos mecanismos fisiológicos; como el estado de ánimo, el sueño, el dolor o el comportamiento sexual. Su desregulación podría producir desórdenes psiquiátricos. Como se ha descrito anteriormente, la mayor parte de la serotonina se produce mediante las células enterocromafines a partir del triptófano; la actividad de estas células está promovida por la actividad de los ácidos grasos de cadena corta producidos por bacterias intestinales (Reigstad et al, 2015). A su vez, las células de algunos géneros como *Escherichia* y *Enterococcus* pueden producir serotonina. Por lo tanto, la microbiota intestinal también interviene en las actividades del sistema nervioso central mediante la regulación y producción de serotonina. Habiéndose observado que en ratones germ-free, existe una mayor concentración de serotonina en el hipocampo, en comparación con ratones normales; junto a una mayor concentración de triptófano (precursor de la serotonina) en el plasma (Clarke et al, 2012).

Otro de los neurotransmisores capaces de ser sintetizados por las bacterias intestinales es el ácido  $\gamma$ -aminobutírico o GABA. Este es el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso central. El GABA, puede ser producido desde su precursor, el glutamato, por algunos géneros como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* (Barrett et al, 2012). Además, estudios han demostrado que especies como *Lactobacillus rhamnosus* pueden modificar la expresión de

receptores de GABA del sistema nervioso central. La desregulación de este sistema se relaciona con la aparición de desórdenes como ansiedad y depresión, teniendo a su vez una alta comorbilidad con la aparición de síndrome de Bowel (Bravo et al, 2011). Este síndrome es una dolencia crónica debida a diversos factores genéticos y ambientales como la inflamación y el estrés oxidativo derivados de la desregulación de la capa mucosa, que afecta al sistema digestivo y puede producir hinchazón intestinal, diarrea o estreñimiento (Martin-Subero et al, 2015)

El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF por sus siglas en inglés) es otro de los neurotransmisores de importancia que se muestran regulados por la microbiota intestinal. El BDNF es una neurotrofina que mantiene la supervivencia de las neuronas y promueve el crecimiento y la diferenciación de nuevas neuronas y las sinapsis existentes entre ellas. Esto está basado en evidencias que apoyan el papel neuroprotector de esta proteína; y diversos estudios asocian también niveles bajos de BDNF con patologías como la depresión crónica, así como un incremento en la expresión de BDNF al utilizar tratamientos para la depresión (Rieder et al, 2017). En ratones germ-free, la administración de probióticos y su colonización por parte de bacterias intestinales estimulan la producción de BDNF y el comportamiento exploratorio de los ratones, asociado este a una capacidad cognitiva y a un estado psiquiátrico normal; mientras que en ratones en los que son utilizados antibióticos, afectando a su microbiota intestinal, los niveles de BDNF decrecían y mostraban comportamientos asociados a patologías psiquiátricas (Bercik et al, 2011). Sin embargo, los resultados de estos estudios varían cuando se utilizan distintas cepas de ratones, siendo también influyentes en cuanto a la variabilidad el sexo de los ratones y los ciclos hormonales. Pese a esto, es clara su relación con el eje intestino-cerebro y su papel en la neuroconservación, neuroplasticidad y algunos desórdenes neuronales cuando se ven alterados los niveles normales de BDNF (Heijtz et al, 2011; Rieder et al, 2017).

### **1.2.2 Nervio vago**

Otro de los mecanismos de comunicación del eje intestino-cerebro es el nervio vago o X par craneal. Este conduce información sensorial aferente y eferente entre la periferia y el sistema nervioso central, y constituye una conexión directa entre el intestino y el cerebro, habiendo evidencias de que esta comunicación también se ve influenciada por la microbiota presente en el intestino (Forsythe et al, 2012). Estudios muestran que al infectar con bacterias patógenas el tracto intestinal, afectando a la microbiota normal, variaban los niveles de proteínas marcadoras de actividad neuronal en el nervio vago, afectando algunas zonas del cerebro que influyen en la aparición de enfermedades psiquiátricas (Goehler et al, 2011).

### **1.2.3 Sistema inmunitario**

El sistema inmunológico, y en concreto la inflamación tienen un papel muy importante entre los mecanismos asociados al eje intestino-cerebro y a la aparición de enfermedades psiquiátricas. Uno de los elementos de comunicación más importante entre las bacterias de la microbiota y el sistema inmune son los toll-like receptors, que están presentes en las células del sistema inmunitario innato y reconocen patrones moleculares específicos (Frieri y Stampfl, 2016). La colonización con microbiota es clave para el correcto desarrollo del sistema inmunitario en los primeros años de vida, y las interacciones entre estas bacterias y las células del sistema inmune en el intestino promueven la conservación de la barrera intestinal y previenen futuras invasiones por patógenos (Dinan y Cryan, 2017). Cuando existen desregulaciones, como la rotura de la barrera intestinal epitelial o la invasión por bacterias patógenas, los lipopolisacáridos (LPS) o los llamados patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP por sus siglas en inglés) interactúan con células del sistema inmunitario, con la consecuencia de una liberación de citocinas inflamatorias, que pueden afectar creando una respuesta inflamatoria de la microglía a través del nervio vago o traspasando la barrera hematoencefálica (Sherwin et al, 2016). Algunas de estas citocinas inflamatorias producidas son la interleucina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) o el ligando de citocina 2 (CCL2) y generan un estado inflamatorio que puede afectar al entorno neuronal y derivar en problemas psiquiátricos (Forsythe y Kunze, 2013).

El conjunto de todos estos mecanismos forman el eje intestino-cerebro, y muestran como una microbiota intestinal diversa y en buen estado es necesaria para el correcto desarrollo del SNC y para su posterior protección, siendo la disbiosis (que produce la disrupción de la microbiota) uno de los factores a tener en cuenta para la aparición de desórdenes psiquiátricos por el desequilibrio en estos mecanismos.

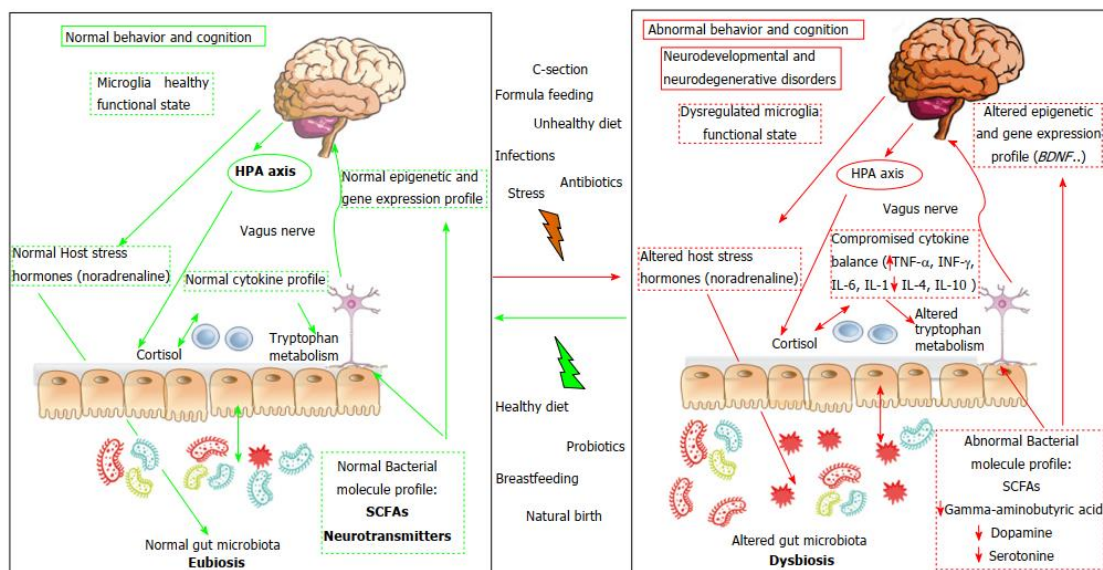


Figura 2. En la figura podemos observar los mecanismos e interacciones implicadas en el mantenimiento de un buen funcionamiento del cerebro y de la cognición, asociado a una microbiota normal. Con la aparición de factores como el estrés, uso de antibióticos o una dieta no equilibrada se producen los cambios presentes en el lado derecho, los cuales afectan al estado normal del cerebro y pueden derivar en la aparición de enfermedades psiquiátricas (Cenit et al, 2017).

### 1.3 Enfermedades psiquiátricas

Múltiples enfermedades psiquiátricas han sido asociadas a tener entre sus factores la disbiosis o desregulaciones del eje intestino-cerebro.

Existe una gran variedad de estudios que relacionan la disbiosis con diversas patologías, entre las que podemos destacar la anorexia nerviosa, con especial incidencia en adolescentes (Gabriel et al, 2019). Por otra parte, es también representativa la esquizofrenia, la cual varios estudios relacionan con afectaciones inmunológicas asociadas a la microbiota (Agorastos y Bozikas, 2019) o a infecciones por *C. difficile* en ancianos (Shaw, 2010). El autismo es otra de las afecciones relacionadas con la microbiota, habiendo sido reportada relación entre la enfermedad de Crohn en niños con el autismo (Pulikkan et al, 2019). Por su parte, una gran cantidad de estudios sustenta la relación entre la depresión y la ansiedad, y el eje intestino cerebro, siendo de las patologías relacionadas con la microbiota más representativa y que más morbilidad produce a nivel mundial. (Dinan y Cryan, 2017).

## **2. Objetivos**

El objetivo principal del presente trabajo es la realización de una revisión de la calidad de la bibliografía existente sobre el eje intestino-cerebro, en concreto sobre la relación que tiene este con las enfermedades psiquiátricas.

Para la consecución del objetivo principal se establecen las siguientes pautas que pueden constituirse en objetivos secundarios:

- Generación de criterios de búsqueda para acceder a los artículos de interés sobre el tema.
- Establecer criterios de selección para escoger aquellos artículos que mejor se adapten a las características y al tema del trabajo.
- Crear una base de datos con unos criterios según los cuales se evalúen las principales características que influyen en la calidad de un artículo.
- Establecer, según los criterios de evaluación seleccionados, el nivel de calidad de los distintos artículos seleccionados.

## **3. Antecedentes**

La complejidad y dificultad metodológica propia de los estudios en psiquiatría han dificultado su estudio a lo largo de la historia, siendo uno de los campos de estudio de la medicina que evolucionó de una forma más tardía.

Existen estudios sobre desórdenes mentales desde finales del siglo XIX (Rayner, 1887; Browne, 1880). Sin embargo, no sería hasta mucho más tarde, ya en el siglo XX, cuando al conocer mejor los mecanismos de funcionamiento del Sistema Nervioso Central se pudo dar una mejor explicación a las enfermedades mentales.

En la segunda mitad del siglo XX comenzaron a aparecer una gran variedad de tratamientos para tratar problemas psiquiátricos, como distintos antidepresivos (Delay y Deniker, 1959; Davis, 1965; Cole, 1964) o antipsicóticos (Mapp y Nodine, 1962; Hollister et al, 1965; Chen y Poim, 1963).

Con la llegada de la década de 1970 comienzan a aparecer estudios que hacen referencia a la microbiota intestinal, en concreto a la microbiota existente en distintos insectos (Breznak y Panckratz, 1977; Ulrich et al, 1981). Comenzando a partir de entonces a existir registros de estudios de la microbiota en humanos (Kennedy, 1987) y del uso de prebióticos (Gibson y

Robertfroid, 1995). Más adelante, gracias a la evolución de las técnicas de PCR se permitió conocer en profundidad la composición normal de la microbiota intestinal (van Tongeren et al, 2005; Penders et al, 2006).

También en los años 70 y 80 del siglo pasado comienza a haber registros de estudios que utilizan el término “eje intestino-cerebro” (Track, 1983; Teitelman et al, 1981; Falkmet et al, 1985) y estudios que comienzan a explorar las diferentes vías mediante las que la microbiota influye en el SNC y como su desregulación puede influir en la aparición de enfermedades psiquiátricas (Aziz y Thompson, 1999; Meguid et al, 1996).

Gracias a estos avances comienzan a desarrollarse tratamientos más modernos; basados en el uso de probióticos y prebióticos (Szajewska, 2007; Park y Floch, 2007) y posteriormente, durante los últimos diez años se ha puesto de manifiesto la posibilidad del uso de psicobióticos como tratamiento (Dinan et al, 2013; Cheng et al, 2019; Sarkar et al, 2016) en contraposición a los tratamientos clásicos.

Actualmente este es un tema en alza, ya que existen una gran cantidad de estudios al año sobre mecanismos y tratamientos, lo que pone de manifiesto su importancia y la necesidad de su investigación.

## **4. Métodos**

Para la realización de este trabajo, en un principio, se definieron los criterios de búsqueda de artículos científicos relacionados con el tema objetivo. El objetivo es acotar lo máximo posible la búsqueda con el fin que la información obtenida sea concisa y de calidad, porque se trata de descartar el exceso de artículos que aportan poco o nada sobre el tema principal.

Para realizar la búsqueda se utilizaron las palabras clave “disbiosis”, “intestinos”, “microbiota” y “salud mental”; las cuales constan dentro de la terminología DeCS que es un vocabulario trilingüe (Inglés-Español-Portugués) de descriptores de Científicas de la Salud. Su traducción al inglés permite usar sus mismos términos en el MeSH, un análogo del vocabulario DeSC, en el motor de búsqueda de Pubmed de acceso libre. Tras la búsqueda de los términos exactos en MeSH los términos elegidos para la búsqueda de bibliografía son “dysbiosis”, “intestines”, “microbiota” y “mental health”.

La búsqueda se efectuó utilizando el motor de búsqueda de libre acceso PubMed, el cual permite realizar búsquedas en la base de datos de literatura biomédica MEDLINE. La búsqueda se realizó emparejando los términos dos a dos, y filtrando los resultados para que estos términos estén presentes en el título, el abstract o en los términos Mesh asociados a cada artículo. De

esta forma se busca que los términos no aparezcan de forma circunstancial en el artículo y asegurarnos así de que los trabajos traten los temas de interés. Para emparejar los términos se utilizaron los operadores booleanos “AND” y “OR”. Una vez seleccionado dichas palabras claves, se procedió a la búsqueda introduciéndolas en el motor de Pubmed que, además, permite buscar en la base de datos de MEDLINE.

Los criterios de búsqueda exactos constan en la siguiente tabla.

Términos	Criterio de búsqueda
“Dysbiosis” y “Mental health”	(((((dysbiosis[MeSH Terms]) OR dysbiosis[Title/Abstract]))) AND ((mental health[MeSH Terms]) OR mental health[Title/Abstract])))
“Intestines” y “Mental health”	((((Intestines[MeSH Terms]) OR Intestines[Title/Abstract])) AND ((Mental health[MeSH Terms]) OR Mental health[Title/Abstract]))
“Microbiota” y “Mental health”	((((microbiota[MeSH Terms]) OR microbiota[Title/Abstract])) AND ((mental health[MeSH Terms]) OR mental health[Title/Abstract]))

Figura 3. Estrategias de búsqueda exactas empleadas en Pubmed.

Para realizar una selección entre todos los artículos encontrados al efectuar la búsqueda, se establecieron los siguientes criterios de selección.

#### **Criterios de inclusión:**

- Artículos que traten específicamente el eje intestino cerebro, la microbiota y la generación de enfermedades psiquiátricas; en relación con la depresión, las enfermedades inflamatorias intestinales o la pediatría.
- Una fecha de publicación igual o posterior al año 2015.
- Disponibilidad del artículo para su lectura completa.
- Artículos escritos en inglés.

#### **Criterios de exclusión:**

- Artículos que traten sobre otras enfermedades distintas a la depresión o las enfermedades inflamatorias intestinales, o que no tengan que ver con la pediatría.

- Artículos que no ofrecen la suficiente cantidad de información para ser evaluados del tipo artículo de opinión, editoriales de revistas o metodologías.
- Bibliografía no accesible mediante los recursos disponibles a la hora de realizar el trabajo.

Los artículos obtenidos al realizar las diferentes búsquedas se filtraron, eliminando duplicados y siguiendo los criterios expuestos anteriormente.

Para realizar la evaluación de la calidad de los artículos se utilizaron como referencia varias guías de lectura crítica. Que quedan expresadas de la siguiente manera:

- Se hizo una adaptación de las directrices de la declaración PRISMA, que proporcionan información detallada sobre aspectos clave que deben tener artículos de revisión (Bonfill y Urrutia, 2010).
- A su vez también se utilizaron como guía las Fichas de Lectura Crítica en la versión actual (FLC 3.0), desarrolladas por Osteba, Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; y validadas por las 8 agencias existentes de la Red de Agencias de Evaluación de la Tecnología Sanitaria de España. Estas fichas contemplan los criterios de evaluación de las principales herramientas según el diseño de investigación que evalúa cada ficha (Cochrane, PRISMA y AGREE entre las más importantes (López de Argumedo et al, 2017).
- Siguiendo estas guías se procedió a la creación de una base de datos para todos los artículos utilizados en este trabajo, en la que constan tanto la información de autores, fecha y tipo de artículo; como la adecuación o no de su contenido a los diferentes criterios de calidad, compuestos por sesenta preguntas relativas a la información presente en cada apartado del artículo.

La base de datos, denominada **“Cuaderno de recogida de datos”**, puede ser consultada en los ANEXOS 1, 2 y 3 de este trabajo.

Con el fin de la realización de la base de datos tuvo lugar una lectura en profundidad de los artículos y se respondió a cada pregunta de los criterios de evaluación de calidad; utilizando como respuesta Sí cuando la información descrita en la pregunta aparece de forma concisa en el cuerpo del artículo, No cuando esta no está presente, Parcialmente en las situaciones en las que la información pedida está descrita pero sin mucho detalle y No Consta en las situaciones en que lo que se pregunta no tiene por qué estar presente en un tipo de artículo en concreto, como por ejemplo aspectos estadísticos en artículos de revisión. Tras la evaluación se reunió la información recogida en tablas en las que consta el título, cita bibliográfica del artículo, el objetivo del estudio y el nivel de calidad que le ha sido adjudicado, siendo los niveles posibles



calidad alta, media o baja. Un nivel de calidad alta supone que la metodología y la mayoría de apartados presentes en un artículo (introducción, resultados, discusión...), cumplen con los criterios de calidad establecidos. Cuando la metodología sólo cumple los criterios parcialmente, si las demás secciones sí tienen un buen nivel de calidad el artículo se calificará con un nivel de evidencia medio. Por último, si la metodología es mala, o la mayoría de los otros apartados no cumplen los criterios de calidad, se califica al artículo con un nivel de calidad bajo.

## 5. Cronograma

En el siguiente cronograma, podemos observar en qué momento se realizaron las diferentes tareas llevadas a cabo para la consecución de los objetivos, y la duración de cada tarea específica.

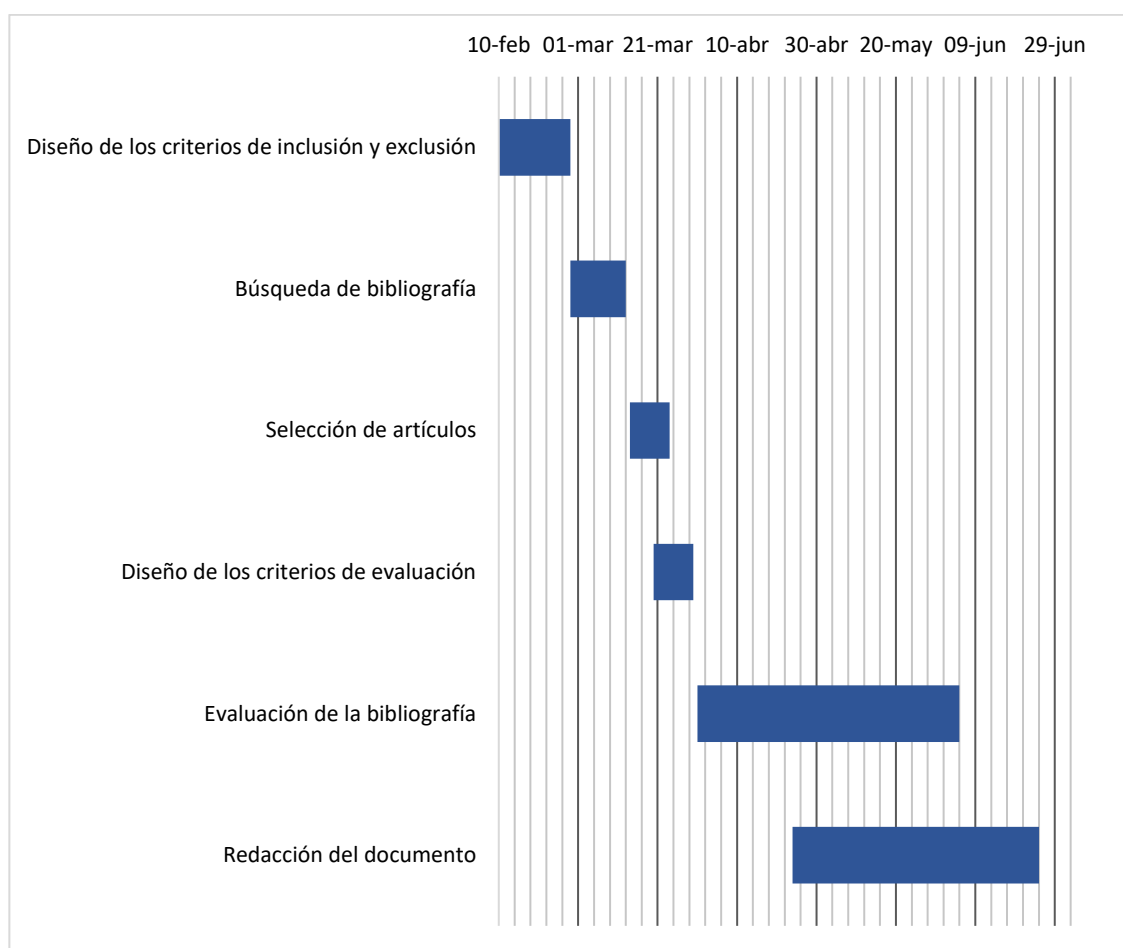


Figura 4. Cronograma de las tareas realizadas.

## 6. Resultados

Los resultados de la búsqueda consisten en 299 artículos, de los cuales, tras eliminar duplicados, aquellos que no están disponibles en texto completo y los que no cumplen los criterios de inclusión hay 24 artículos para su análisis.

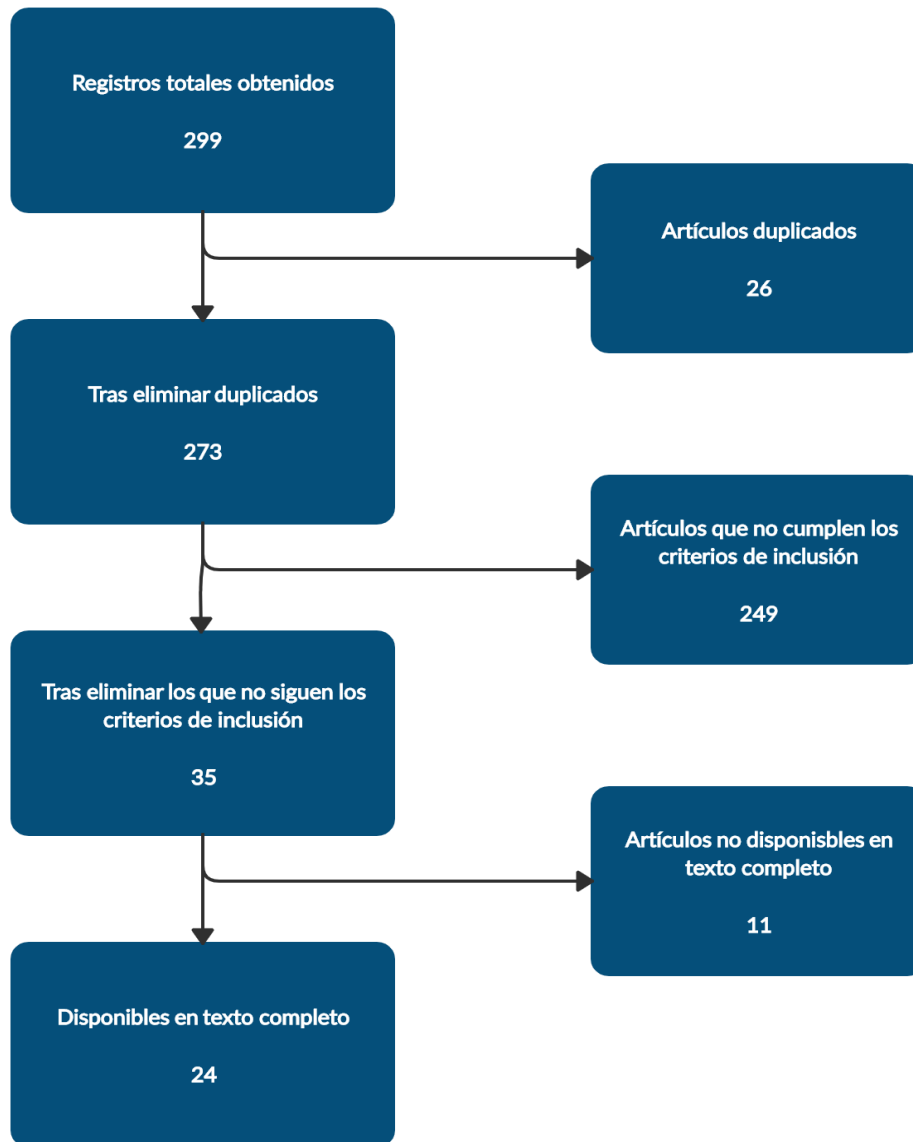


Figura 5. Diagrama que muestra el proceso de exclusión y selección de artículo

De los 24 artículos, 8 tienen una temática relacionada con la depresión, 8 están relacionados con las enfermedades inflamatorias intestinales y 8 con la pediatría; todos ellos relacionados con la microbiota y el eje intestino-cerebro.

Otros datos de interés como la cita resumida (autor), el año de publicación del artículo, la revista en la que fue publicado y su índice de impacto, el objetivo principal y el tipo de estudio del artículo y el nivel de calidad asignado vienen recogidos en las siguientes tablas.

### 6.1 Depresión.

Autor	Año de publicación	Revista (factor de impacto)	Tipo de estudio	Objetivo	Nivel de calidad
Vallés-Colomer et al.	2019	Nature Microbiology (14,3)	Metaanálisis	Estudiar como el microbioma se correlaciona con la calidad de vida y la depresión	Alto
Dash et al.	2015	Current Opinion in Psychiatry (3,33)	Revisión bibliográfica	Reunir información sobre como la dieta puede afectar a trastornos depresivos.	Medio
Pibaglou et al.	2017	Nutrition Research (2,67)	Revisión sistemática	Evaluar la literatura existente sobre el uso de probióticos en depresión y ansiedad.	Alto
Clapp et al.	2017	Clinics and Practice (N/A)	Revisión bibliográfica	Hacer una revisión sobre la eficacia de probióticos en depresión o ansiedad.	Alto
Caspani et al.	2019	Micobrial Cell (N/A)	Revisión bibliográfica	Reunir información sobre el papel de distintos metabolitos bacterianos en la depresión.	Alto
Flux y Lowry.	2020	Neurobiology of Disease (5,22)	Revisión bibliográfica	Discutir los últimos avances en cuanto a los mecanismos que influyen en el eje intestino cerebro y la depresión.	Medio
Aslam et al.	2018	Nutritional Neuroscience (3,27)	Revisión bibliográfica	Recoger información sobre el uso de comida fermentada y la relación con el eje intestino cerebro y la depresión.	Alto
Peirce y Alviña.	2019	Journal of Neuroscience Research (4,14)	Revisión bibliográfica	Recopilar información sobre el rol de la inflamación y la microbiota en la depresión.	Medio

Figura 6. Tabla resumen de las características de los artículos sobre depresión.

De los 8 artículos sobre depresión que fueron evaluados, 6 son revisiones bibliográficas, 1 es un metaanálisis y 1 una revisión sistemática.

La revisión sistemática (Pibaglou et al, 2017) y el metaanálisis (Vallés-Colomer et al, 2019) tienen un nivel de calidad alto según las Fichas de Lectura Crítica (FLC 3.0), debido a que los métodos utilizados minimizan los posibles sesgos, siendo los criterios de selección de datos adecuados al objetivo y al tipo de estudio. Sin embargo, ambos presentan limitaciones, argumentando que los estudios tendrían menor posibilidad de sesgo con tamaños de muestra más elevados; y Pierbaglou et al, 2019 no describe la existencia o ausencia de conflictos de intereses.

Por otra parte, en cuanto a las 6 revisiones bibliográficas, 3 de ellas obtienen una calificación alta, mientras que las otras 3 (Dash et al, 2015; Peirce y Alviña, 2019; Flux y Lowry, 2020) tienen una calificación media, debido a la ausencia de justificación de la selección de artículos y en el caso de (Flux y Lowry, 2020) también a la ausencia de descripción de conflicto de intereses.

## 6.2 Enfermedad inflamatoria intestinal.

Autor	Año de publicación	Revista (factor de impacto)	Tipo de estudio	Objetivo	Nivel de calidad
Clarke et al.	2015	Frontiers in Pharmacology (4,4)	Estudio de cohortes	Estudiar el papel de la vía del triptófano y los TLR sobre el IBS	Alto
Rajca et al.	2015	Inflammatory Bowel Diseases (4,52)	Estudio de cohortes	Analizar la relación entre la disbiosis y la recaída en CD cuando se terminan tratamientos antiinflamatorios.	Medio
Martín-Subero et al.	2016	CNS Spectrums (3,29)	Revisión bibliográfica	Reunir información sobre las vías que relacionan depresión e IBS	Alto
Kim et al.	2016	Gut and Liver (3,14)	Estudio de caso	Evaluar factores asociados a la depresión en pacientes con IBS quiescente	Medio

Paramsothy et al.	2017	Journal of Crohn's and Colitis (7,82)	Revisión sistemática	Evaluar la efectividad de FMT como tratamiento para el IBS	Alto
Botschuijver et al.	2017	Gastroenterology (17,37)	Estudio de caso control	Analizar el papel del microbioma en el IBS	Medio
West et al.	2015	The Journal of Allergy and Clinical Immunology (14,11)	Revisión bibliográfica	Reunir información sobre nuevas terapias para EII	Medio
Park y Jeen	2016	Gut and Liver (3,14)	Revisión bibliográfica	Reunir información sobre el estado de salud mental de pacientes con IBS.	Medio

Figura 7. Tabla resumen de las características de los artículos sobre enfermedad inflamatoria intestinal.

TLR: Toll-Like receptors; IBS: Síndrome inflamatorio de bowel; CD: Crohn's Disease; FMT: trasplante de microbiota fecal. EII: enfermedades inflamatorias intestinales.

Entre los 8 estudios que tratan la temática de las enfermedades inflamatorias intestinales relacionadas con el eje intestino-cerebro y la salud mental, observamos dos estudios de cohortes: (Clarke et al, 2015) que tiene un nivel de calidad alto cuya limitación más notable es una muestra poblacional algo baja, y (Rajca et al, 2015) que tiene un nivel de calidad medio debido a la mayor probabilidad de sesgo por su muestra poblacional baja, lo que limita la posibilidad de generalizar los resultados. Por su parte (Kim et al, 2017) es un estudio de casos, que recibe una nota media, debido a tener limitaciones como una muestra poco representativa y pequeña, y a la no presencia de un grupo control definido; ambas aumentan notablemente el riesgo de sesgo. (Paramsothy et al, 2017) por su parte es una revisión sistemática que obtiene un nivel de calidad alto gracias a su detallada metodología para la selección de datos y de artículos, minimizando el riesgo de sesgo. En el caso de (Botschuijver et al, 2017), un estudio de caso control, que recibe un nivel de calidad medio debido principalmente a su bajo tamaño muestral.

Por otra parte, constan 3 revisiones bibliográficas, de las cuales (West et al, 2015) y (Park y Jeen, 2016) tienen un nivel de calidad de la evidencia medio según las fichas de lectura crítica, mientras que (Martín-Subero et al, 2016) tiene un nivel de calidad alto gracias a que la información es completa y representativa. En cuanto a la declaración del conflicto de intereses este no consta ni en (Martín-Subero et al, 2016) ni en (West et al, 2015).

### 6.3 Pediatría y desarrollo.

Autor	Año de publicación	Revista (factor de impacto)	Tipo de estudio	Objetivo	Nivel de calidad
Yahfoufi et al.	2020	The Journals of Gerontology (4,71)	Revisión bibliográfica	Reunir información sobre las alteraciones neuronales en la adolescencia.	Medio
Pelsser et al.	2017	PLoS One (2,77)	Revisión sistemática	Evaluar estudios sobre la influencia de la dieta en trastornos de ADHD.	Alto
Mika et al.	2017	The European Journal of Neuroscience (2,83)	Ensayo clínico	Probar la importancia de los prebióticos para la prevención del estrés en edad temprana.	Alto
Cowan et al.	2019	Developmental Cognitive Neuroscience (5,58)	Ensayo clínico	Evaluar la función de los probióticos sobre el estrés y el desarrollo cerebral en edad temprana.	Alto
Christian et al.	2015	Brain, Behavior and Immunity (6,63)	Estudio de casos	Correlacionar la composición de la microbiota y el temperamento durante la niñez.	Medio
Guernier et al.	2017	BMC Infectious Diseases (2,58)	Revisión bibliográfica	Analizar la relación entre la infección por helmintos y la cognición y temperamento en niños.	Medio
Ishii et al.	2019	The primary care companion for CNS disorders (0,3)	Estudio de caso control	Relacionar la microbiota con la intolerancia ortostática en niños.	Alto
Kan et al.	2019	Developmental Psychobiology (2,02)	Revisión sistemática	Reunir información sobre la relación entre microbiota y enfermedad en niños.	Alto

Figura 8. Tabla resumen de las características de los artículos sobre pediatría y desarrollo. ADHD: déficit de atención con hiperactividad.

En cuanto a los artículos que tratan sobre pediatría y desarrollo en relación con el eje intestino-cerebro y enfermedades mentales, tenemos 2 revisiones bibliográficas (Yahfoufi et al, 2020) y (Guernier et al, 2017), las cuales reciben una calificación media en el nivel de calidad,

debido a no existir una justificación detallada para la elección de los artículos utilizados en la revisión. Además, (Guernier et al, 2017) no justifica suficientemente sus conclusiones, siendo estas algo incompletas.

Las 2 revisiones sistemáticas presentes (Pelsser et al, 2017) (Kan et al, 2019) tienen un nivel de calidad alto, evidenciando una buena justificación de la bibliografía y los datos utilizados, siendo los resultados representativos y aplicables a un contexto real. (Ishii et al, 2019) tiene también un nivel de calidad alto, siendo un estudio de caso control, aunque la cantidad de individuos del grupo control es algo bajo. Por su parte, (Christian et al, 2015) es un estudio de casos que obtiene un nivel de calidad medio, debido principalmente a los problemas en el método, teniendo un número de individuos bajo y siendo el protocolo de recogida de datos algo subjetivo, ya que se basa en encuestas y la información puede estar sesgada. (Mika et al, 2017) y (Cowan et al, 2019) son ensayos clínicos de un nivel de calidad alto, minimizando el riesgo de sesgos gracias a su metodología, y destacando sus limitaciones al ser estudios en animales, no siendo extrapolables totalmente sus resultados a humanos.

## 7. Discusión

La bibliografía existente que trata sobre el eje intestino-cerebro y su relación con las enfermedades psiquiátricas es numerosa, ha tenido un gran crecimiento en los últimos años y parece que tiene una tendencia al alza en cuanto al número de publicaciones por año. Debido a esto se hace patente la importancia de evaluar la información que estos artículos proporcionan, de forma que podamos confiar en la calidad de los resultados y las conclusiones si estas publicaciones minimizan la posibilidad de la existencia de sesgos en el estudio.

Según la evaluación efectuada en este anuncio observamos que los artículos seleccionados tienen en general un nivel de calidad de la evidencia alto, considerando por tanto su información relevante. Las diferentes guías existentes de lectura crítica nos permiten realizar una evaluación de la bibliografía de interés para ser utilizada como base para un nuevo estudio, pudiendo confiar en la veracidad de sus resultados a partir del análisis de los posibles sesgos existentes en el trabajo.

En este caso, tener un nivel alto de calidad en los artículos que relacionan la microbiota, el intestino y el cerebro; permite que podamos confiar en los resultados positivos que correlacionan el eje intestino-cerebro con las enfermedades mentales, y que esta información pueda servir de base, por ejemplo, para la realización de nuevos estudios con fines terapéuticos, como puede ser la investigación sobre nuevas dianas o nuevos fármacos para tratar las diferentes patologías asociadas al eje intestino-cerebro. Algunas de las propuestas que tienen más relevancia actualmente son el uso de prebióticos y probióticos juntos a los tratamientos típicos en el momento de tratar patologías psiquiátricas. Por ejemplo, estudios en los que se utilizan probióticos como tratamiento alternativo en pacientes depresivos afirman que estos mejoran el estado de ánimo y reducen los síntomas de depresión y ansiedad en los pacientes, mediante la reestructuración de la microbiota intestinal (Nadeem et al, 2019). Sin embargo, también hay estudios con resultados estadísticamente no significativos en cuanto al uso de probióticos en pacientes con depresión (Ng et al, 2018), lo que podría indicar que hay una gran variabilidad entre individuos. Los estudios sobre estos nuevos tratamientos aún no son muy numerosos y se necesitan realizar ensayos con grupos de pacientes mayores y de mayor duración (Herman, 2019) para tener una mayor evidencia de su eficacia (Severance et al, 2019).



## 8. Conclusiones

- Según las Fichas de Lectura Crítica (FLC 3.0), los artículos evaluados en este trabajo tienen un nivel de evidencia alto o medio.
- Existe una correlación entre la disrupción de la microbiota intestinal y algunas sintomatologías asociadas a enfermedades psiquiátricas.
- Esta correlación se debe a las diferentes vías nerviosas, endocrinas e inmunológicas que relacionan el intestino con el sistema nervioso central.
- Los prebióticos y probióticos pueden suponer un tratamiento alternativo para ser utilizado en patologías psiquiátricas.
- Es necesaria una mayor cantidad de investigaciones sobre el tema, para entender mejor los mecanismos involucrados y la eficacia de los nuevos tratamientos.

## 9. Conclusions

- According to the critical reading files (FLC 3.0), the articles evaluated in this project have a high or medium level of evidence.
- There is a correlation between the gut microbiota disruption and some symptoms associated with psychiatric illnesses.
- Such correlation is due to the different nerve, endocrine or immune tracts which connect the gut to the central nervous system.
- Prebiotics and probiotics might be used as an alternative treatment for psychiatric illnesses.
- Further research is needed in this field to reach a better understanding of the mechanisms involved and the effectiveness of new treatments.

## 10. Bibliografía

Aslam, H. *et al.* (2018) 'Fermented foods, the gut and mental health: a mechanistic overview with implications for depression and anxiety', *Nutritional Neuroscience*, pp. 1–13. doi: 10.1080/1028415X.2018.1544332.

Aziz, Q. and Thompson, D. G. (1998) 'Brain-gut axis in health and disease', *Gastroenterology*, 114(3), pp. 559–578. doi: 10.1016/S0016-5085(98)70540-2.

Barrett, E. *et al.* (2012) 'γ-Aminobutyric acid production by culturable bacteria from the human intestine', *Journal of Applied Microbiology*, 113(2), pp. 411–417. doi: 10.1111/j.1365-2672.2012.05344.x.

Bercik, P. *et al.* (2011) 'The intestinal microbiota affect central levels of brain-derived neurotrophic factor and behavior in mice', *Gastroenterology*, 141(2), pp. 599–609, 609.e1–3. doi: 10.1053/j.gastro.2011.04.052.

Botschuijver, S. *et al.* (2017) 'Intestinal Fungal Dysbiosis Is Associated With Visceral Hypersensitivity in Patients With Irritable Bowel Syndrome and Rats', *Gastroenterology*, 153(4), pp. 1026–1039. doi: 10.1053/j.gastro.2017.06.004.

Bravo, J. A. *et al.* (2011) 'Ingestion of Lactobacillus strain regulates emotional behavior and central GABA receptor expression in a mouse via the vagus nerve', *Proceedings of the National Academy of Sciences*. National Academy of Sciences, 108(38), pp. 16050–16055. doi: 10.1073/pnas.1102999108.

Browne, J. C. (1880) 'The Study of Medical Psychology-Circles of Mental Disorders-Modern Nervous Diseases-Education in Relation to Mental Diseases', *Journal of Psychological Medicine and Mental Pathology (London, England: 1875)*, 6(Pt 2), pp. 169–188.

Caspani, G. *et al.* (2019) 'Gut microbial metabolites in depression: understanding the biochemical mechanisms', *Microbial Cell (Graz, Austria)*, 6(10), pp. 454–481. doi: 10.15698/mic2019.10.693.

Cenit, M. C., Sanz, Y. and Codoñer-Franch, P. (2017) 'Influence of gut microbiota on neuropsychiatric disorders', *World Journal of Gastroenterology*, 23(30), pp. 5486–5498. doi: 10.3748/wjg.v23.i30.5486.

Chen, C. H. and Poim, S. (1963) 'Carphenazine in the treatment of schizophrenia', *Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental*, 5, pp. 195–197.

Cheng, L.-H. *et al.* (2019) 'Psychobiotics in mental health, neurodegenerative and neurodevelopmental disorders', *Journal of Food and Drug Analysis*, 27(3), pp. 632–648. doi: 10.1016/j.jfda.2019.01.002.

Chial, H. J. *et al.* (2003) 'Selective effects of serotonergic psychoactive agents on gastrointestinal functions in health', *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, 284(1), pp. G130–137. doi: 10.1152/ajpgi.00266.2002.

Christian, L. M. *et al.* (2015) 'Gut microbiome composition is associated with temperament during early childhood', *Brain, Behavior, and Immunity*, 45, pp. 118–127. doi: 10.1016/j.bbi.2014.10.018.

Clapp, M. *et al.* (2017) 'Gut microbiota's effect on mental health: The gut-brain axis', *Clinics and Practice*, 7(4), p. 987. doi: 10.4081/cp.2017.987.

Clarke, G. *et al.* (2012) 'A Distinct Profile of Tryptophan Metabolism along the Kynurenine Pathway Downstream of Toll-Like Receptor Activation in Irritable Bowel Syndrome', *Frontiers in Pharmacology*, 3. doi: 10.3389/fphar.2012.00090.

Cole, J. O. (1964) 'THERAPEUTIC EFFICACY OF ANTIDEPRESSANT DRUGS. A REVIEW', *JAMA*, 190, pp. 448–455. doi: 10.1001/jama.1964.03070180046007.

Cowan, C. S. M., Stylianakis, A. A. and Richardson, R. (2019) 'Early-life stress, microbiota, and brain development: probiotics reverse the effects of maternal separation on neural circuits underpinning fear expression and extinction in infant rats', *Developmental Cognitive Neuroscience*, 37, p. 100627. doi: 10.1016/j.dcn.2019.100627.

Cryan, J. F. and Dinan, T. G. (2012) 'Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour', *Nature Reviews Neuroscience*. Nature Publishing Group, 13(10), pp. 701–712. doi: 10.1038/nrn3346.

Dash, S. *et al.* (2015) 'The gut microbiome and diet in psychiatry: focus on depression', *Current Opinion in Psychiatry*, 28(1), pp. 1–6. doi: 10.1097/YCO.0000000000000117.

Davis, J. M. (1965) 'Efficacy of tranquilizing and antidepressant drugs', *Archives of General Psychiatry*, 13(6), pp. 552–572. doi: 10.1001/archpsyc.1965.01730060070010.

Delay, J. and Deniker, P. (1959) 'Efficacy of tofranil in the treatment of various types of depression: a comparison with other antidepressant drugs', *Canadian Psychiatric Association Journal*, 4(Suppl), pp. 100–112. doi: 10.1177/070674375900401s09.

Dethlefsen, L., McFall-Ngai, M. and Relman, D. A. (2007) 'An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease', *Nature*, 449(7164), pp. 811–818. doi: 10.1038/nature06245.

Dinan, T. G. and Cryan, J. F. (2017) 'Brain-Gut-Microbiota Axis and Mental Health', *Psychosomatic Medicine*, 79(8), pp. 920–926. doi: 10.1097/PSY.0000000000000519.

Dinan, T. G., Stanton, C. and Cryan, J. F. (2013) 'Psychobiotics: a novel class of psychotropic', *Biological Psychiatry*, 74(10), pp. 720–726. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.05.001.

Eckburg, P. B. *et al.* (2005) 'Diversity of the human intestinal microbial flora', *Science (New York, N.Y.)*, 308(5728), pp. 1635–1638. doi: 10.1126/science.1110591.

Evrensel, A., Ünsalver, B. Ö. and Ceylan, M. E. (2020) 'Immune-Kynurenine Pathways and the Gut Microbiota-Brain Axis in Anxiety Disorders', *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1191, pp. 155–167. doi: 10.1007/978-981-32-9705-0\_10.

Falkmer, S. *et al.* (1985) 'Phylogenetical aspects on islet hormone families: a minireview with particular reference to insulin as a growth factor and to the phylogeny of PYY and NPY immunoreactive cells and nerves in the endocrine and exocrine pancreas', *Peptides*, 6 Suppl 3, pp. 315–320. doi: 10.1016/0196-9781(85)90391-2.

Flux, M. C. and Lowry, C. A. (2020) 'Finding intestinal fortitude: Integrating the microbiome into a holistic view of depression mechanisms, treatment, and resilience', *Neurobiology of Disease*, 135, p. 104578. doi: 10.1016/j.nbd.2019.104578.

Forsythe, P. and Kunze, W. A. (2013) 'Voices from within: gut microbes and the CNS', *Cellular and Molecular Life Sciences*, 70(1), pp. 55–69. doi: 10.1007/s00018-012-1028-z.

Forsythe, P., Kunze, W. A. and Bienenstock, J. (2012) 'On communication between gut microbes and the brain', *Current Opinion in Gastroenterology*, 28(6), pp. 557–562. doi: 10.1097/MOG.0b013e3283572ffa.

Frieri, M. and Stampfl, H. (2016) 'Systemic lupus erythematosus and atherosclerosis: Review of the literature', *Autoimmunity Reviews*, 15(1), pp. 16–21. doi: 10.1016/j.autrev.2015.08.007.

Gabriel, T. *et al.* (2019) 'Anorexia Nervosa and Autism Spectrum Disorders: Future Hopes Linked to Mucosal Immunity', *Neuroimmunomodulation*, pp. 1–11. doi: 10.1159/000502997.

Gershon, M. D. and Tack, J. (2007) 'The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders', *Gastroenterology*, 132(1), pp. 397–414. doi: 10.1053/j.gastro.2006.11.002.

Gibson, G. R. and Roberfroid, M. B. (1995) 'Dietary modulation of the human colonic microbiota: introducing the concept of prebiotics', *The Journal of Nutrition*, 125(6), pp. 1401–1412. doi: 10.1093/jn/125.6.1401.

Goehler, L. E. *et al.* (2008) 'Campylobacter jejuni infection increases anxiety-like behavior in the holeboard: Possible anatomical substrates for viscerosensory modulation of exploratory behavior', *Brain, Behavior, and Immunity*, 22(3), pp. 354–366. doi: 10.1016/j.bbi.2007.08.009.

Grenham, S. *et al.* (2011) 'Brain-gut-microbe communication in health and disease', *Frontiers in Physiology*, 2, p. 94. doi: 10.3389/fphys.2011.00094.

Guernier, V. *et al.* (2017) 'Gut microbiota disturbance during helminth infection: can it affect cognition and behaviour of children?', *BMC infectious diseases*, 17(1), p. 58. doi: 10.1186/s12879-016-2146-2.

Heijtz, R. D. *et al.* (2011) 'Normal gut microbiota modulates brain development and behavior', *Proceedings of the National Academy of Sciences*. National Academy of Sciences, 108(7), pp. 3047–3052. doi: 10.1073/pnas.1010529108.

Herman, A. (2019) 'Probiotics supplementation in prophylaxis and treatment of depressive and anxiety disorders - a review of current research', *Psychiatria Polska*, 53(2), pp. 459–473. doi: 10.12740/PP/92392.

Hollister, L. E. *et al.* (1965) 'TRIPERIDOL IN SCHIZOPHRENIA: FURTHER EVIDENCE FOR

SPECIFIC PATTERNS OF ACTION OF ANTIPSYCHOTIC DRUGS', *The Journal of New Drugs*, 5(1), pp. 34–42. doi: 10.1002/j.1552-4604.1965.tb00220.x.

Ishii, W. *et al.* (2019) 'Relationship Between the Fecal Microbiota and Depression and Anxiety in Pediatric Patients With Orthostatic Intolerance', *The primary care companion for CNS disorders*, 21(2). doi: 10.4088/PCC.18m02401.

Kan, J. M. *et al.* (2019) 'What can the gut microbiome teach us about the connections between child physical and mental health? A systematic review', *Developmental Psychobiology*, 61(5), pp. 700–713. doi: 10.1002/dev.21819.

Kennedy, M. J. (1987) 'Role of motility, chemotaxis, and adhesion in microbial ecology', *Annals of the New York Academy of Sciences*, 506, pp. 260–273. doi: 10.1111/j.1749-6632.1987.tb23825.x.

Kim, M. C. *et al.* (2016) 'Factors Associated with Anxiety and Depression in Korean Patients with Inactive Inflammatory Bowel Disease', *Gut and Liver*, 10(3), pp. 399–405. doi: 10.5009/gnl15188.

Koenig, J. E. *et al.* (2011) 'Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108 Suppl 1, pp. 4578–4585. doi: 10.1073/pnas.1000081107.

Kuwahara, A. (2014) 'Contributions of Colonic Short-Chain Fatty Acid Receptors in Energy Homeostasis', *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers, 5. doi: 10.3389/fendo.2014.00144.

Lloyd-Price, J., Abu-Ali, G. and Huttenhower, C. (2016) 'The healthy human microbiome', *Genome Medicine*, 8(1), p. 51. doi: 10.1186/s13073-016-0307-y.

Mapp, Y. and Nodine, J. H. (1962) 'Psychopharmacology. II. Tranquilizers and antipsychotic drugs', *Psychosomatics*, 3, pp. 458–463. doi: 10.1016/s0033-3182(62)72630-7.

Martin-Subero, M. *et al.* (2016) 'Comorbidity between depression and inflammatory bowel disease explained by immune-inflammatory, oxidative, and nitrosative stress; tryptophan catabolite; and gut-brain pathways', *CNS spectrums*, 21(2), pp. 184–198. doi: 10.1017/S1092852915000449.

Matamoros, S. *et al.* (2013) 'Development of intestinal microbiota in infants and its impact on health', *Trends in Microbiology*, 21(4), pp. 167–173. doi: 10.1016/j.tim.2012.12.001.

Mayer, E. A. *et al.* (2014) 'Gut Microbes and the Brain: Paradigm Shift in Neuroscience', *The Journal of Neuroscience*, 34(46), pp. 15490–15496. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3299-14.2014.

Meguid, M. M., Yang, Z. J. and Gleason, J. R. (1996) 'The gut-brain brain-gut axis in anorexia: toward an understanding of food intake regulation', *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)*, 12(1 Suppl), pp. S57-62. doi: 10.1016/0899-9007(96)90021-0.

Mika, A. *et al.* (2017) 'Early life diets with prebiotics and bioactive milk fractions attenuate the impact of stress on learned helplessness behaviours and alter gene expression within neural circuits important for stress resistance', *The European Journal of Neuroscience*, 45(3), pp. 342–

357. doi: 10.1111/ejn.13444.

Nadeem, I. *et al.* (2019) 'Effect of probiotic interventions on depressive symptoms: A narrative review evaluating systematic reviews', *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 73(4), pp. 154–162. doi: 10.1111/pcn.12804.

Ng, Q. X. *et al.* (2018) 'A meta-analysis of the use of probiotics to alleviate depressive symptoms', *Journal of Affective Disorders*, 228, pp. 13–19. doi: 10.1016/j.jad.2017.11.063.

Nicholson, J. K. *et al.* (2012) 'Host-Gut Microbiota Metabolic Interactions', *Science*. American Association for the Advancement of Science, 336(6086), pp. 1262–1267. doi: 10.1126/science.1223813.

O'Hara, A. M. and Shanahan, F. (2006) 'The gut flora as a forgotten organ', *EMBO reports*, 7(7), pp. 688–693. doi: 10.1038/sj.embor.7400731.

Palego, L. *et al.* (2016) 'Tryptophan Biochemistry: Structural, Nutritional, Metabolic, and Medical Aspects in Humans', *Journal of Amino Acids*, 2016, p. 8952520. doi: 10.1155/2016/8952520.

Paramsothy, S. *et al.* (2017) 'Faecal Microbiota Transplantation for Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis', *Journal of Crohn's & Colitis*, 11(10), pp. 1180–1199. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx063.

Park, J. and Floch, M. H. (2007) 'Prebiotics, probiotics, and dietary fiber in gastrointestinal disease', *Gastroenterology Clinics of North America*, 36(1), pp. 47–63, v. doi: 10.1016/j.gtc.2007.03.001.

Park, S. C. and Jeon, Y. T. (2016) 'The Mental Health State of Quiescent Inflammatory Bowel Disease Patients', *Gut and Liver*, 10(3), pp. 330–331. doi: 10.5009/gnl16034.

Patel, V. *et al.* (eds) (2016) *Mental, Neurological, and Substance Use Disorders: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 4)*. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK361945/> (Accessed: 13 May 2020).

Peirce, J. M. and Alviña, K. (2019) 'The role of inflammation and the gut microbiome in depression and anxiety', *Journal of Neuroscience Research*, 97(10), pp. 1223–1241. doi: 10.1002/jnr.24476.

Pelsser, L. M. *et al.* (2017) 'Diet and ADHD, Reviewing the Evidence: A Systematic Review of Meta-Analyses of Double-Blind Placebo-Controlled Trials Evaluating the Efficacy of Diet Interventions on the Behavior of Children with ADHD', *PloS One*, 12(1), p. e0169277. doi: 10.1371/journal.pone.0169277.

Pirbaglou, M. *et al.* (2016) 'Probiotic supplementation can positively affect anxiety and depressive symptoms: a systematic review of randomized controlled trials', *Nutrition Research (New York, N.Y.)*, 36(9), pp. 889–898. doi: 10.1016/j.nutres.2016.06.009.

Priya, V. K., Sarkar, S. and Sinha, S. (2014) 'Evolution of tryptophan biosynthetic pathway in

microbial genomes: a comparative genetic study', *Systems and Synthetic Biology*, 8(1), pp. 59–72. doi: 10.1007/s11693-013-9127-1.

Pulikkan, J., Mazumder, A. and Grace, T. (2019) 'Role of the Gut Microbiome in Autism Spectrum Disorders', *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1118, pp. 253–269. doi: 10.1007/978-3-030-05542-4\_13.

Quercia, S. *et al.* (2014) 'From lifetime to evolution: timescales of human gut microbiota adaptation', *Frontiers in Microbiology*, 5, p. 587. doi: 10.3389/fmicb.2014.00587.

Rajca, S. *et al.* (2014) 'Alterations in the intestinal microbiome (dysbiosis) as a predictor of relapse after infliximab withdrawal in Crohn's disease', *Inflammatory Bowel Diseases*, 20(6), pp. 978–986. doi: 10.1097/MIB.0000000000000036.

Rayner, H. (1887) 'Insanity in Child-Bearing: Other Forms of Mental Disorders', *The Hospital*, 2(33), pp. 112–113.

Reigstad, C. S. *et al.* (2015) 'Gut microbes promote colonic serotonin production through an effect of short-chain fatty acids on enterochromaffin cells', *The FASEB Journal*, 29(4), pp. 1395–1403. doi: 10.1096/fj.14-259598.

Rieder, R. *et al.* (2017) 'Microbes and mental health: A review', *Brain, Behavior, and Immunity*, 66, pp. 9–17. doi: 10.1016/j.bbi.2017.01.016.

Rook, G. A. W., Raison, C. L. and Lowry, C. A. (2014) 'Microbiota, Immunoregulatory Old Friends and Psychiatric Disorders', in Lyte, M. and Cryan, J. F. (eds) *Microbial Endocrinology: The Microbiota-Gut-Brain Axis in Health and Disease*. New York, NY: Springer (Advances in Experimental Medicine and Biology), pp. 319–356. doi: 10.1007/978-1-4939-0897-4\_15.

Round, J. L., O'Connell, R. M. and Mazmanian, S. K. (2010) 'Coordination of tolerogenic immune responses by the commensal microbiota', *Journal of Autoimmunity*. (The Environment, Geoepidemiology and Autoimmune Disease), 34(3), pp. J220–J225. doi: 10.1016/j.jaut.2009.11.007.

Samuel, B. S. *et al.* (2008) 'Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41', *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(43), pp. 16767–16772. doi: 10.1073/pnas.0808567105.

Sarkar, A. *et al.* (2016) 'Psychobiotics and the Manipulation of Bacteria-Gut-Brain Signals', *Trends in Neurosciences*, 39(11), pp. 763–781. doi: 10.1016/j.tins.2016.09.002.

Severance, E. G. *et al.* (2017) 'Probiotic normalization of *Candida albicans* in schizophrenia: A randomized, placebo-controlled, longitudinal pilot study', *Brain, Behavior, and Immunity*, 62, pp. 41–45. doi: 10.1016/j.bbi.2016.11.019.

Sherwin, E. *et al.* (2016) 'May the Force Be With You: The Light and Dark Sides of the Microbiota–Gut–Brain Axis in Neuropsychiatry', *CNS Drugs*, 30(11), pp. 1019–1041. doi: 10.1007/s40263-016-0370-3.

Szajewska, H. (2007) 'Probiotics and prebiotics in pediatrics: where are we now?', *The Turkish Journal of Pediatrics*, 49(3), pp. 231–244.

Teitelman, G., Joh, T. H. and Reis, D. J. (1981) 'Linkage of the brain-skin-gut axis: islet cells originate from dopaminergic precursors', *Peptides*, 2 Suppl 2, pp. 157–168. doi: 10.1016/0196-9781(81)90026-7.

Track, N. S. (1983) 'Regulatory peptides of the gut and brain', *Canadian Journal of Surgery. Journal Canadien De Chirurgie*, 26(3), pp. 211–213, 228.

Valles-Colomer, M. *et al.* (2019) 'The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality of life and depression', *Nature Microbiology*, 4(4), pp. 623–632. doi: 10.1038/s41564-018-0337-x.

West, C. E. *et al.* (2015) 'The gut microbiota and inflammatory noncommunicable diseases: associations and potentials for gut microbiota therapies', *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 135(1), pp. 3–13; quiz 14. doi: 10.1016/j.jaci.2014.11.012.

Yahfoufi, N., Matar, C. and Ismail, N. (2020) 'Adolescence and aging: impact of adolescence inflammatory stress and microbiota alterations on brain development, aging and neurodegeneration', *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*. doi: 10.1093/gerona/glaa006.



## Anexo 1. Cuaderno de recogida de datos de artículos sobre depresión.

Leyenda: 1. Sí 2. No 3. Parcialmente 4. No consta

Título	Fermented foods, the gut and mental health: a mechanistic overview with implications for depression and anxiety	Finding intestinal fortitude: Integrating the microbiome into a holistic view of depression mechanisms, treatment and resilience	Gut microbial metabolites in depression: understanding the biochemical mechanisms	Gut microbiota's effect on mental health: The gut-brain axis	Probiotic supplementation can positively affect anxiety and depressive symptoms: a systematic review of randomized controlled trials	The gut microbiome and diet in psychiatry: focus on depression	The neuroactive potential of the human gut microbiota in quality life and depression	The role of inflammation and the gut microbiome in depression and anxiety
Autores	Hajara Aslam, Jessica Green, Felice N. Jacka, Fiona Collier, Michael Berk, Julie Pasco, Samantha L. Dawson	M.C. Flux, Christopher A. Lowry	Giorgia Caspani, Sidney Kennedy, Jane A. Foster, Jonathan Swann	Megan Clapp, Nadia Aurora, Lindsay Herrera, Manisha Batia, Emily Wilen, Sarah Wakefield	Meysam Pirbaglou, Joel Katz, Russel J. de Souza, Jennifer C. Stearns, Mehras Motamed, Paul Ritvo	Sarah Dash, Gerard Clarke, Michael Berk, Felice N. Jacka	Mireia Vallés-Colomer, Gwen Falcony, Youssef Darzi, Ettje F. Tigchelaar, Jun Wang, Raul Y. Tito, Carmen Schiweck, Alexander Kurilshikov, Marie Joossens, Cisca Wijmenga,	Jason M. Peirce, Karina Alviña
Revista	Nutritional neuroscience	Neurobiology of disease	Microbial cell	Clinics and practice	Nutrition research	Current opinion in psychiatry	Nature microbiology	Journal of Neuroscience Research
Año	2018	2020	2019	2017	2016	2015	2019	2019
Tipo de artículo	Revisión	Revisión	Revisión	Revisión	Revisión sistemática	Revisión	Metaanálisis	Revisión

El problema está bien identificado y definido	1	1	1	1	1	1	1	1
Se muestran los antecedentes	3	1	4	3	1	1	3	1
El problema es relevante y de actualidad	1	1	1	1	1	1	1	1
La investigación es factible	1	1	1	1	1	1	1	1
La revisión recopila la información actual del tema	1	1	1	1	1	1	1	1
La revisión es relevante para el tema	1	1	1	1	1	1	1	1
Se documentan correctamente las referencias	1	1	1	1	1	1	1	1
Las referencias son actuales	1	1	1	1	1	1	1	1
Se identifican los vacíos en la literatura sobre el problema	3	1	3	1	3	3	1	3

La investigación no es aislada y se relaciona con otras	1	1	1	1	1	1	3	1
Se describe un marco teórico existente o se formula uno	1	1	1	1	1	1	3	1
El marco teórico es adecuado y útil para la investigación	1	1	1	1	3	1	1	1
Los objetivos se adecuan a la pregunta	1	1	1	1	1	1	1	1
Los objetivos son concretos	1	1	3	1	1	1	1	1
Las hipótesis expresan los enunciados sobre las caracts estadísticas	4	4	4	4	4	4	2	4
Las hipótesis se formulan incluyendo las variables, la población y el resultado esperado	4	4	4	4	1	4	4	4

Están definidas en términos operativos	4	4	4	4	2	4	4	4
Las hipótesis se relacionan con el problema de investigación	4	4	4	4	1	4	4	4
El diseño está bien descrito y se identifica si se interviene sobre alguna variable	4	4	4	4	1	4	1	4
Se identifica la secuencia temporal en la obtención de información	2	2	4	1	1	4	1	2
Se identifica la unidad de análisis	4	4	4	4	1	4	1	4
Se especifica el nivel de análisis	4	4	4	4	3	4	1	4
El diseño permite controlar las variables de confusión	4	4	4	4	1	4	1	4
La población se describe con claridad	4	4	4	4	4	4	1	4

Se explica el método de muestreo	4	4	4	4	1	4	1	4
Si el muestreo no es aleatorio se explica el procedimiento	4	4	4	4	1	4	1	4
Se explica la determinación del tamaño de la muestra	4	4	4	4	1	4	1	4
Se describe el método de asignación de los sujetos a grupos (si hay)	4	4	4	4	1	4	1	4
Se aseguró el anonimato de los participantes del estudio	4	4	4	4	4	4	1	4
Se describen los riesgos potenciales sobre los participantes	4	4	4	4	4	4	1	4
Se describe como se obtiene el consentimiento informado	4	4	4	4	4	4	1	4

Los instrumentos de recolección de datos es adecuada	1	4	4	1	1	4	1	1
Se justifican los instrumentos utilizados	1	4	4	1	1	4	1	2
Se describe la validez y confiabilidad de los instrumentos	3	4	4	1	1	4	1	2
Se describen los pasos en la recolección de datos	1	4	4	1	1	4	2	2
Se identifican las fuentes de información secundarias	1	1	1	1	1	1	1	1
El procedimiento de recolección de datos es adecuado	1	4	4	1	1	2	1	4
La elección de los procedimientos estadísticos adecuada	4	4	4	4	4	4	1	4
El análisis guarda relación con los objetos de estudio	4	4	4	4	4	4	1	4

El análisis permitirá comprobar todas las hipótesis	4	4	4	4	4	4	1	4
Se describe si las variables son introducidas de acuerdo con su papel, y los métodos para ello	4	4	4	4	4	4	1	4
Los resultados se presentan de forma objetiva	1	1	1	1	1	1	1	1
Se presentan de forma ordenada, siguiendo objetivos/hipótesis	2	1	2	3	3	2	1	1
Se calculan intervalos de confianza para evaluar la magnitud de los efectos	4	4	4	4	2	4	2	4
Los resultados de las pruebas van acompañados de los valores de p	4	4	4	4	1	4	1	4

Las tablas son simples y autoexplicativas	1	1	1	4	1	4	1	4
La información del texto no es redundante con las tablas y gráficos	1	1	3	4	1	4	1	4
Los gráficos son simples y autoexplicativos	4	4	4	4	4	4	1	4
Los resultados son completos y convincente	1	1	1	1	1	1	1	1
Las interpretaciones se basan en los resultados	1	3	3	1	1	1	1	1
Los hallazgos se discuten en base a los objetivos	1	1	3	1	1	1	1	3
Las generalizaciones se fundamentan en los resultados	3	3	3	1	1	1	1	3
Se distingue entre significación estadística y relevancia clínica	4	4	4	4	2	4	1	4



Se comparan los resultados con los de la literatura	4	4	4	4	3	4	3	4
Se presentan y discuten las limitaciones del estudio	1	3	1	1	1	1	1	1
Las conclusiones se establecen respondiendo a las preguntas del estudio	1	3	2	1	1	3	2	1
Hay tantas conclusiones como objetivos	2	2	2	1	4	2	2	2

## Anexo 2. Cuaderno de recogida de datos de artículos sobre enfermedad inflamatoria intestinal.

Título	A distinct profile of tryptophan metabolism along the kynurenine pathway downstream of toll-like receptor activation in irritable bowel syndrome	Alterations in the intestinal microbiome (dysbiosis) as a predictor of after infliximab withdrawal in Chron's disease	Comorbidity between depression and inflammatory bowel disease explained by immune-inflammatory, oxidative, and nitrosactive stress; tryptophan catabolite; and gut-brain pathways	Factors associated with anxiety and depression in korean patients inactive Bowel Inflammatory Disease	Faecal microbiota transplantaion for Inflammatory Bowel Disease: A systematic review and meta-analysis	Intestinal fungal dysbiosis is associated with visceral hypersensitivity in patients with irritable bowel disease and rats	The gut microbiota and inflammatory noncommunicable diseases: associations and potentials for gut microbiota therapies	The mental health state of quiescent inflammatory bowel disease patients
Autores	Gerard Clarke, Declan P. McKernan, Gabor Gaszner, Eamon M. Quigley, John F. Cryan, Timothy G. Dynan	Sylvie Rajka, Virginie Grondin, Edouard Louis, Jean-Charle Grimaud, Yoram Bouhnik	Marta Martin-Subero, George Anderson, Buranee Kanchanatawan, Michael Berk, Michael Maes	Min Chun Kim, Yoon Suk Jung, Young Seok Song, Jung In Lee, Hung Ho Park	Sudarshan Paramsothy, Ramesh Paramsothy, David T. Rubin, Michael A. Kamm	Sara Botschuijver, Guus Roeselers, Evgeni Levin, Daisy M. Jonkers, Olaf Welting	Christina E. West, Harald Renz, Maria C. Jendmalm, Anita L. Kozyrsyj	Park y Jeen
Revista	Frontiers in pharmacology	Inflammatory bowel diseases	CNS spectrums	Gut and Liver	Journal of Crohn's & colitis	Gastroenterology	The journal of allergy and clinical immunology	Gut and Liver
Año	2015	2015	2016	2016	2017	2017	2015	2016
Tipo de artículo	Ensayo clínico	Estudio de cohortes	Revisión	Serie de casos	Revisión sistemática	Estudio de caso control	Revisión	Revisión

El problema está bien identificado y definido	1	1	1	1	1	1	1	3
Se muestran los antecedentes	1	1	1	3	3	3	1	3
El problema es relevante y de actualidad	1	1	1	1	1	1	1	1
La investigación es factible	1	1	1	1	1	1	1	1
La revisión recopila la información actual del tema	1	1	1	3	3	3	1	1
La revisión es relevante para el tema	1	1	1	1	1	1	1	3
Se documentan correctamente las referencias	1	1	1	1	1	1	1	1
Las referencias son actuales	1	1	1	1	1	1	1	1

Se identifican los vacíos en la literatura sobre el problema	1	3	3	3	1	3	1	2
La investigación no es aislada y se relaciona con otras	1	1	1	1	3	3	1	2
Se describe un marco teórico existente o se formula uno	1	1	1	1	3	1	1	3
El marco teórico es adecuado y útil para la investigación	1	1	1	3	1	3	1	3
Los objetivos se adecuan a la pregunta	1	3	1	1	1	3	1	3
Los objetivos	1	1	1	1	1	3	1	3

son concretos								
Las hipótesis expresan los enunciados sobre las caracts estadísticas	2	2	4	2	2	2	4	4
Las hipótesis se formulan incluyendo las variables, la población y el resultado esperado	2	2	4	2	2	2	4	4
Están definidas en términos operativos	2	3	4	2	2	2	4	4
Las hipótesis se relacionan con el problema de investigación	2	1	4	2	1	4	1	1
El diseño está bien descrito y se	1	1	4	1	1	3	4	4

identifica si se interviene sobre alguna variable								
Se identifica la secuencia temporal en la obtención de información	1	1	4	3	1	2	4	4
Se identifica la unidad de análisis	1	1	4	3	1	1	4	4
Se especifica el nivel de análisis	1	1	4	1	1	2	4	4
El diseño permite controlar las variables de confusión	3	1	4	1	1	3	4	4
La población se describe con claridad	1	1	4	1	1	1	4	4
Se explica el método de muestreo	1	1	4	1	1	1	4	4
Si el muestreo no es aleatorio	1	1	4	1	4	1	4	4

se explica el procedimiento								
Se explica la determinación del tamaño de la muestra	3	3	4	3	1	2	4	4
Se describe el método de asignación de los sujetos a grupos (si hay)	1	1	4	1	4	1	4	4
Las variables son adecuadas según objetivos e hipótesis	1	1	4	1	4	2	4	4
Se define con claridad el papel de las variables: explicativas o respuesta	2	2	4	2	4	2	4	4
Se identifican las variables	2	2	4	2	4	2	4	4

de confusión y/o interacción								
Se aseguró el anonimato de los participante s del estudio	1	1	4	1	4	1	4	4
Se describen los riesgos potenciales sobre los participante s	1	1	4	1	4	1	4	4
Se describe como se obtiene el consentimie nto informado	1	1	4	1	4	1	4	4
Los instrumento s de recolección de datos es adecuada	1	1	1	1	1	1	4	4
Se justifican los instrumento s utilizados	1	1	2	1	1	1	4	4



Se describe la validez y confiabilidad de los instrumentos	1	1	2	1	1	1	4	4
Se describen los pasos en la recolección de datos	1	1	4	3	1	2	4	4
Se identifican las fuentes de información secundarias	1	3	1	1	1	1	1	1
El procedimiento de recolección de datos es adecuado	1	1	1	1	1	3	1	4
La elección de los procedimientos estadísticos adecuada	1	1	4	1	1	1	4	4
El análisis guarda	1	1	4	1	1	3	4	4

relación con los objetos de estudio								
El análisis permitirá comprobar todas las hipótesis	1	3	4	1	1	1	4	4
Se describe si las variables son introducidas de acuerdo con su papel, y los métodos para ello	4	4	4	1	1	4	4	4
Los resultados se presentan de forma objetiva	1	1	1	1	1	1	1	1
Se presentan de forma ordenada, siguiendo objetivos/hipótesis	2	2	2	2	2	2	1	1

Se calculan intervalos de confianza para evaluar la magnitud de los efectos	2	2	4	1	2	2	4	4
Los resultados de las pruebas van acompañados de los valores de p	1	1	4	1	1	1	4	4
Las tablas son simples y autoexplicativas	1	1	4	1	3	3	1	4
La información del texto no es redundante con las tablas y gráficos	1	1	4	1	1	1	1	4
Los gráficos son simples y	1	1	4	1	4	3	4	4

autoexplicativos								
Los resultados son completos y convincente	1	1	4	1	1	1	1	3
Las interpretaciones se basan en los resultados	1	1	4	1	1	1	1	1
Los hallazgos se discuten en base a los objetivos	1	1	2	1	1	1	1	3
Las generalizaciones se fundamentan en los resultados	1	1	1	1	1	1	1	3
Se distingue entre significación estadística y relevancia clínica	1	3	4	1	3	3	4	4
Se comparan	1	3	1	3	1	3	1	2

los resultados con los de la literatura								
Se presentan y discuten las limitaciones del estudio	1	1	1	1	1	1	1	1
Las conclusiones se establecen respondiendo a las preguntas del estudio	2	2	1	2	2	3	2	2
Hay tantas conclusiones como objetivos	2	2	2	2	2	2	2	2

### Anexo 3. Cuaderno de recogida de datos de artículos sobre pediatría y desarrollo.

Título	Adolescence and aging: impact of adolescence inflammatory stress and microbiota alterations on brain development, aging and neurodegeneration	Diet and ADHD, Reviewing of Meta-Analysis of of Double-Blind Placebo-Controlled Trials Evaluating the Efficacy of Diet Intervention on the Behavior of Children with ADHD	Early life diet with prebiotics and bioactive milk fractions attenuate the impact of stress on learned helplessness behaviours and alter gene expression within neural circuits important for stress resistance	Early-life stress, microbiota, and brain development: probiotics reverse the effects of maternal separation on neural circuits underpinning fear expression and extinction in infant rats	Gut microbiome composition is associated with temperament during early childhood	Gut microbiota disturbance during helminth infection: can it affect cognition and behaviour of children?	Relationship between the fecal microbiota and depression and anxiety in pediatric patients with orthostatic intolerance	What can the gut microbiome teach us about the connections between child physical and mental health? A systematic review
Autores	Nour Yahfoufi, Chantal Matar, Nafissa Ismail	Lidy M. Pelsser, Klaas Frankena, Jan Toorman, Rob Rodrigues Pereira	Agnieszka Mika, Heidi E. W. Day, Alexander Martinez, Nicole L. Rumian	Caitlin S. M. Cowan, Anthea A. Stylianakis, Rick Richardson	Lisa M. Christian, Jeffrey D. Galley, Erinn M. Hade, Sarah Schoppe-Sullivan	Vanina Guernier, Bradley Brennan, Laith Yakob, Gabriel Milinovich, Archie C. A. Clements	Wakako Ishii, Shihoko Komine-Aizawa, Chika Tanako, Yukihiro Fujita, Ichiro Morioka	Janice M. Kan, Caitlin S. M. Cowan, Chee Y. Ooi, Nadine A. Kasparian
Revista	The journals of gerontology	Plos One	The European Journal of Neuroscience	Developmental Cognitive Neuroscience	Brain, Behaviour and Immunity	BMC infectious diseases	The primary care companion for CNS disorders	Developmental Psychobiology

Año	2020	2017	2017	2019	2015	2017	2019	2019
Tipo de artículo	Revisión	Revisión sistemática	Estudio experimental con animales	Estudio experimental con animales	Estudio de casos	Revisión	Caso y control	Revisión sistemática
El problema está bien identificado y definido	1	1	1	1	1	1	1	1
Se muestran los antecedentes	1	1	3	1	1	3	1	1
El problema es relevante y de actualidad	1	1	1	1	1	1	1	1
La investigación es factible	1	1	1	1	1	1	1	1
La revisión recopila la información actual del tema	1	1	3	1	1	1	1	1

La revisión es relevante para el tema	1	1	1	1	1	1	1	1
Se documentan correctamente las referencias	1	1	1	1	1	1	1	1
Las referencias son actuales	1	1	1	1	1	1	1	1
Se identifican los vacíos en la literatura sobre el problema	3	3	3	3	2	1	3	1
La investigación no es aislada y se relaciona con otras	3	1	1	1	1	1	1	1



Se describe un marco teórico existente o se formula uno	1	1	3	1	1	3	1	1
El marco teórico es adecuado y útil para la investigación	1	1	3	1	1	1	1	1
Los objetivos se adecuan a la pregunta	1	1	1	1	1	1	1	1
Los objetivos son concretos	1	1	1	3	1	1	1	1
Las hipótesis expresan los enunciados sobre las	4	2	2	2	2	4	2	4

caracts estadística s								
Las hipótesis se formulan incluyend o las variables, la población y el resultado esperado	4	2	2	2	1	4	2	4
Están definidas en términos operativos	4	3	2	3	1	4	2	1
Las hipótesis se relacionan con el problema de investigaci ón	1	1	1	1	1	4	1	1

El diseño está bien descrito y se identifica si se interviene sobre alguna variable	4	1	1	1	1	4	1	1
Se identifica la secuencia temporal en la obtención de información	4	1	1	1	1	4	1	1
Se identifica la unidad de análisis	4	1	1	1	1	4	1	1
Se especifica el nivel de análisis	4	1	1	2	1	4	1	1
El diseño permite controlar	4	1	1	1	1	4	1	1

las variables de confusión								
La población se describe con claridad	4	1	1	1	1	4	1	1
Se explica el método de muestreo	4	1	1	1	1	4	1	1
Si el muestreo no es aleatorio se explica el procedimiento	4	1	1	1	1	4	1	1
Se explica la determinación del tamaño de la muestra	4	2	2	2	1	4	2	1
Se describe	4	4	1	1	1	4	1	1

el método de asignación de los sujetos a grupos (si hay)								
Las variables son adecuadas según objetivos e hipótesis	4	1	1	1	1	4	1	1
Se define con claridad el papel de las variables: explicativa s o respuesta	4	2	2	2	2	4	2	2
Se identifican las variables de confusión y/o	4	2	2	2	2	4	2	2

interacción								
Se aseguró el anonimato de los participantes del estudio	4	4	4	4	1	4	1	4
Se describen los riesgos potenciales sobre los participantes	4	4	4	4	1	4	1	4
Se describe como se obtiene el consentimiento informado	4	4	4	4	1	4	1	4
Los instrumentos de recolección de datos es adecuada	4	1	1	1	3	4	1	1

Se justifican los instrumentos utilizados	4	1	1	1	1	4	1	1
Se describe la validez y confiabilidad de los instrumentos	4	1	1	1	2	4	1	1
Se describen los pasos en la recolección de datos	4	1	1	1	1	4	1	1
Se identifican las fuentes de información secundarias	4	1	1	1	1	4	1	1
El procedimiento de recolección	4	1	1	1	1	4	1	1

n de datos es adecuado								
La elección de los procedimientos estadísticos adecuada	4	1	1	1	1	4	1	4
El análisis guarda relación con los objetos de estudio	4	1	1	1	1	4	1	4
El análisis permitirá comprobar todas las hipótesis	4	3	3	1	1	4	1	4
Se describe si las variables son introducidas de acuerdo con su	4	2	1	3	1	4	2	4



papel, y los métodos para ello								
Los resultados se presentan de forma objetiva	1	1	1	1	1	1	1	1
Se presentan de forma ordenada, siguiendo objetivos/ hipótesis	2	2	3	2	2	2	1	1
Se calculan intervalos de confianza para evaluar la magnitud de los efectos	4	1	2	2	1	4	2	4
Los resultados de las	4	2	1	1	1	4	1	4

pruebas van acompañados de los valores de p								
Las tablas son simples y autoexplicativas	4	1	1	1	1	4	1	4
La información del texto no es redundante con las tablas y gráficos	4	1	1	1	1	4	1	1
Los gráficos son simples y autoexplicativos	4	1	3	1	1	4	1	4
Los resultados son completos y	1	1	1	1	1	3	1	1

convincen te								
Las interpreta ciones se basan en los resultados	1	1	1	1	1	1	1	1
Los hallazgos se discuten en base a los objetivos	2	3	2	3	1	2	1	1
Las generaliza ciones se fundamen tan en los resultados	1	1	1	1	1	1	1	1
Se distingue entre significaci ón estadística y relevancia clínica	4	2	1	2	2	4	2	4

Se comparan los resultados con los de la literatura	4	1	3	1	2	4	1	1
Se presentan y discuten las limitaciones del estudio	1	1	2	1	1	1	3	1
Las conclusiones se establecen respondiendo a las preguntas del estudio	2	1	2	1	1	2	1	1
Hay tantas conclusiones como objetivos	2	2	2	2	2	2	2	2

